

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-089

ПАЦИЕНТЫ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА: ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СТРАТЕГИЯ НАБЛЮДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Характерова Е. В., Иванилова А. А., Фетисова С. Г., Кульпина А. Я.,
Кофейникова О. А., Вершинина Т. Л., Первунина Т. М., Васичкина Е. С.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Характерова Евгения Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: Kharakterovay97@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.02.2024
и принята к печати 21.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Операция Фонтена — паллиативная хирургическая коррекция врожденных пороков сердца (ВПС) с унивентрикулярной гемодинамикой, применяется в ситуациях, когда хирургическое создание двух равноценно функционирующих желудочков невозможно. Благодаря успехам в пренатальной диагностике, совершенствованию методов хирургической коррекции и послеоперационного выхаживания детей с ВПС, все большее число пациентов с единственным желудочком сердца (ЕЖС) доживает до зрелого возраста. На сегодняшний день по всему миру насчитывается около 70 000 пациентов с гемодинамикой Фонтена.

Однако, несмотря на все достигнутые успехи, смертность в данной группе все еще остается достаточно высокой. Хроническое повышение системного венозного давления, нефизиологичный пассивный легочный кровоток и прогрессирующая сердечная недостаточность (СН) со снижением сердечного выброса (СВ) постепенно приводят к появлению осложнений со стороны других органов и систем. Именно поэтому для наблюдения пациентов с гемодинамикой Фонтена требуется мультидисциплинарный подход, а также разработка оптимальной тактики ведения.

Таким образом, цель нашей работы — проанализировать и обобщить современные данные по стратегии ведения и своевременной диагностике осложнений у пациентов с гемодинамикой Фонтена.

Ключевые слова: гемодинамика Фонтена, осложнения после операции Фонтена, стратегия ведения.

Для цитирования: Характерова Е.В., Иванилова А.А., Фетисова С.Г. и др. Пациенты с гемодинамикой Фонтана: отдаленные осложнения и стратегия наблюдения (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):114-128. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-114-128. EDN: PPMCHK

PATIENTS WITH FONTAN CIRCULATION: LONG-TERM COMPLICATIONS AND FOLLOW-UP STRATEGY

Kharakterova E. V., Ivanilova A. A., Fetisova S. G., Kulpina A. Ya., Kofeynikova O. A., Vershinina T. L., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kharakterova Evgenia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Kharakterovay97@mail.ru

Received 27 February 2024; accepted
21 March 2024.

ABSTRACT

The Fontan operation is a palliative surgical correction, which is performed on children with congenital heart defects (CHD) in cases when surgical creation of two equally working ventricles is impossible. Today there are about 70,000 patients with Fontan circulation all over the world. Due to improvement of methods in early detection and treatment of CHD, as well as monitoring algorithms, an increasing number of patients with a single ventricle (SV) stay alive until adulthood.

However, this group's mortality is still quite high, despite the constant development of the surgery approach using modern technical equipment and high-tech examination methods. Chronic increase in systemic venous pressure, non-physiological passive pulmonary blood flow and progressive heart failure (HF) with a decreasing cardiac output (CO) gradually lead to complications from other organs and systems. That is why a multidisciplinary approach and development of optimal management tactics are required to follow-up patients with Fontan hemodynamics.

Thus, the purpose of our work was to analyze and summarize current data of the management strategy and timely diagnosis complications in patients with Fontan circulation.

Key words: complications after Fontaine surgery, Fontaine hemodynamics, management strategy.

For citation: Kharakterova EV, Ivanilova AA, Fetisova SG, et al. Patients with Fontan circulation: long-term complications and follow-up strategy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):114-128. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-114-128. EDN: PPMCHK

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЕЖ — единственный желудочек, ЛА — легочная артерия, МКК — малый круг кровообращения, НПВ — нижняя полая вена, ПП — правое предсердие, СВ — сердечный выброс, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистая система.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки сердца с унивентрикулярной гемодинамикой являются одними из самых сложных среди всех ВПС, и при отсутствии своевременного хирургического лечения эти состояния имеют неблагоприятный прогноз [1].

Операция Фонтена является заключительным этапом паллиативной коррекции ВПС с функционально ЕЖ, к которым относятся атрезия трехстворчатого клапана, синдром гипоплазии левых отделов сердца, некоторые формы пороков конотрункуса и др. Основой гемодинамики данной операции является полное разобщение кругов кровообращения с учетом обхода одного из желудочков сердца. В итоге схема кровообращения выглядит следующим образом: ЕЖ сердца сообщается с аортой, тем самым обеспечивая системный кровоток, а венозный возврат от верхней и нижней половин тела осуществляется посредством полых вен пассивно, непосредственно в систему легочной артерии. В некоторых случаях возможно создание сообщения (фистулы) между нижней полую веной (НПВ) и правым предсердием (ПП) с целью осуществления декомпрессии в случае повышения давления в системе малого круга кровообращения (МКК). Таким образом, при тотальном кавопульмональном анастомозе функционирование подлегочного желудочка и его связь со стволом ЛА полностью исключается (рис. 1) [1–4].

По данным литературы, 20-летняя выживаемость пациентов с гемодинамикой Фонтена варьирует от 61 % до 85 % [2, 3]. На 2019 год в мире насчитывалось около 70 000 человек, имеющих

кровообращение Фонтена. Ожидается, что в ближайшие 20 лет их численность удвоится [2, 4].

Однако, несмотря на достигнутые успехи, операция Фонтена — это паллиативная стратегия, и по мере того, как все больше детей выживает, растет и признание того, что они сталкиваются с множеством проблем [1]. Циркуляция Фонтена имеет ограниченный резерв, что приводит к развитию осложнений в долгосрочной перспективе, которые могут касаться как сердечно-сосудистой системы (ССС), так и других органов и систем.

К наиболее частым сердечно-сосудистым осложнениям относят снижение СВ, систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, регургитацию атриовентрикулярного клапана, нарушения ритма и проводимости сердца, а также тромбоэмболию и инфаркт миокарда. Среди экстракардиальных осложнений, которые могут прогрессировать с течением времени, выделяют белок-теряющую энтеропатию, пластический бронхит, поражение печени, дисфункцию почек, а также нарушения роста и состава костей [1–4].

В настоящее время тактика ведения данной группы пациентов, перечень необходимых лабораторных и инструментальных методов обследования, а также сроки их выполнения базируются на опыте отдельных центров.

В обзоре представлены современные данные об особенностях течения, осложнениях, стратегии ведения и сроках наблюдения пациентов с гемодинамикой Фонтена.

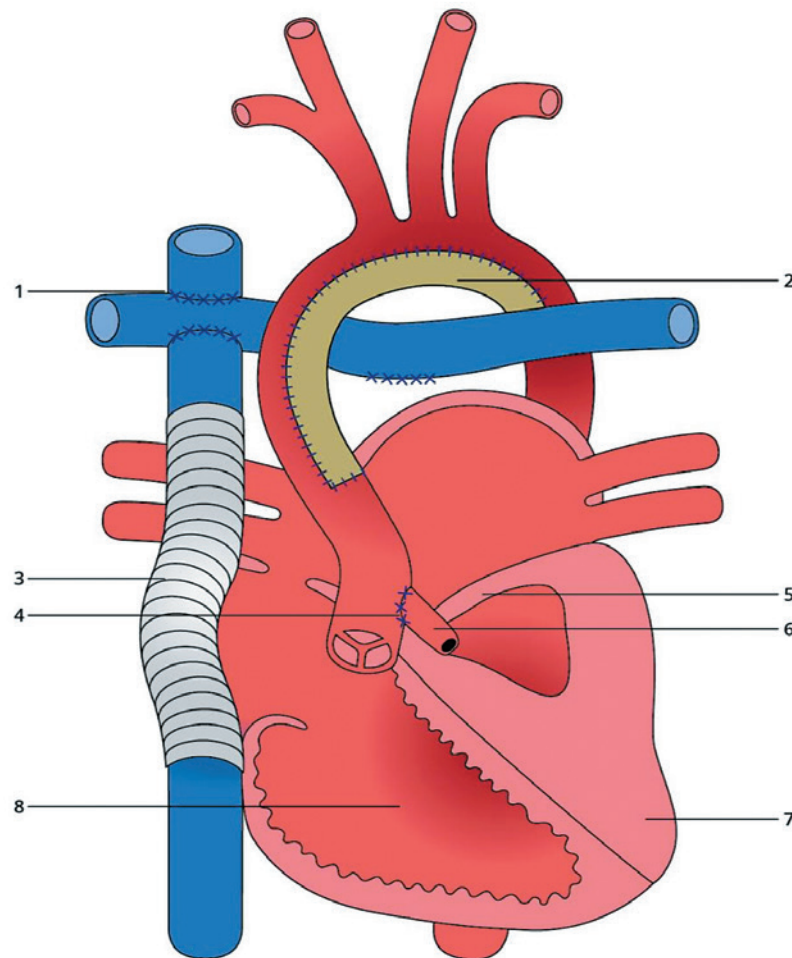
СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА

С физиологической точки зрения кровообращение Фонтена характеризуется повышенным венозным давлением и застойными явлениями, сопровождающимися относительно низким сердечным выбросом — наиболее частое осложнение со стороны ССС [1]. Кроме того, часто имеют ме-

сто систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, регургитация атриовентрикулярного клапана, нарушение ритма и проводимости сердца, а также тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда [1–3].

Именно СН является ведущей причиной летальных исходов в этой группе пациентов [2]. Снижение систолической функции миокарда присутствует у 40–60 % пациентов с гемодинамикой Фонтена [1]. Патогенетические и гемодинамические механиз-

мы формирования СН сложны и многофакторны. У пациентов с ЕЖС нарушение гемодинамики происходит еще внутриутробно. После проведения первых этапов коррекции порока в неонатальном периоде (наложение аортопульмонального шунта или суживание легочной артерии) ЕЖС функционирует в условиях объемной перегрузки, что может приводить к его дилатации и изменению структуры миокарда, архитектоники кардиомиоцитов. Кроме того, миокард работает в условиях



Congenital Heart Disease illustrations [Электронный ресурс] —режим доступа: <https://congenital-heart-disease.ch/heart-disease>

Рис. 1. Гемодинамика после операции Фонтена: 1 — тотальный кавопульмональный анастомоз, 2 — расширение аорты заплатой, 3 — экстракардиальный кондуит, 4 — анастомоз легочной артерии с аортой, 5 — атрезия митрального клапана, 6 — атрезия аорты, 7 — гипоплазированный ЛЖ, 8 —единственный ПЖ

Figure 1. Hemodynamics after the Fontan operation: 1 — total cavopulmonary anastomosis, 2 — patch aortic dilation, 3 — extracardiac conduit, 4 — pulmonary artery to aorta anastomosis, 5 — mitral valve atresia, 6 — aortic atresia, 7 — hypoplastic LV, 8 —single RV

хронической гипоксемии и гипоксии в результате внутрисердечного смешивания крови. После выполнения операции Фонтена отмечается снижение ранее повышенной преднагрузки, вследствие чего уменьшается ударный объем сердца. В то же время, учитывая измененную структуру миокарда, он оказывается не способен поддерживать СВ в новых условиях, соответственно, СН продолжает прогрессировать [2, 3].

В связи со структурными аномалиями атрио-вентрикулярных (АВ) клапанов, подклапанного аппарата, дилатацией фиброзного кольца и/или снижением сократительной функции желудочка достаточно часто может наблюдаться АВ регургитация [3]. Трикуспидальный клапан в роли системного наиболее подвержен дисфункции, так как не приспособлен к функционированию в условиях повышенного давления. Значимая регургитация может привести к объемной перегрузке, дилатации камер сердца, снижению фракции выброса (ФВ), а также к повышению давления в системе легочной артерии [3, 5].

Несмотря на создание полной гемодинамической коррекции, у данных пациентов уровень сатурации обычно находится в пределах 90–95 %. Для этого существует ряд основных причин: дренирование венозной крови из коронарного синуса или через искусственные фенестрации НПВ в предсердие, откуда кровь направляется в большой круг кровообращения; пассивный легочный кровоток, который может не обеспечивать адекватную перфузию верхних отделов легких; наличие артериовенозных и вено-венозных фистул. Стоит отметить, что последние могут приводить к снижению сатурации у некоторых пациентов в покое менее 90 % [1, 2].

Еще одним немаловажным осложнением являются нарушения ритма сердца (НРС) и проводимости, которые, в свою очередь, могут повышать риск тромбообразования, чаще в предсердиях, приводить к дисфункции ЕЖС и, как следствие, прогрессированию сердечной недостаточности [2, 6]. Предсердная тахикардия развивается более чем у 50 % пациентов в отдаленном периоде после операции Фонтена [2]. В исследовании d'Udekem Y. и соавторов с участием 1006 пациентов сообщается о развитии суправентрикулярной тахикардии у 10 % больных в течение 10 лет наблюдения, неустойчивая и реже устойчивая желудочковая тахикардия отмечалась у 12 % пациентов, кроме того, отмечалось повышение риска внезапной сердечной смерти [6]. Влияние НРС на клинические исходы у больных после операции Фонтена также продемонстрировано в работе Diller G. P. и коллег, куда был включен 321 пациент с гемодинамикой Фонтена: среди лиц,

у которых развилась суправентрикулярная тахикардия, летальность увеличилась в 6 раз в сравнении с пациентами без нарушений ритма [7].

Основой любой программы наблюдения за пациентами с кровообращением Фонтена является комплексная оценка ССС, включая тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, клинико-лабораторный контроль, инструментальное обследование с использованием высокотехнологичных методов диагностики. Крайне важно проводить динамическое сравнение результатов обследования.

При опросе пациента следует акцентировать внимание на такие жалобы, как эпизоды учащенного сердцебиения, боли в области сердца, синкопальные и пресинкопальные состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам, периферические отеки. Кроме того, необходимо оценивать уровень сатурации при самостоятельном контроле. Физикальное обследование обязательно включает осмотр кожных покровов, измерение артериального давления на всех конечностях, аускультацию сердца и легких, пальпацию периферических артерий, пальпацию печени и селезенки, измерение сатурации [1]. Рекомендованные сроки наблюдения — каждые 6–12 месяцев [2].

При лабораторном исследовании, помимо оценки основных показателей, рекомендуется обязательный контроль уровня натрийуретического пептида и тропонина I с периодичностью каждые 1–3 года для определения степени выраженности хронической СН и эффективности проводимой терапии [2, 3].

Для своевременного выявления и контроля в динамике НРС, проводится электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12 отведениях, а также суточное мониторирование ЭКГ [1, 2]. С целью оценки симптомов при физической нагрузке, НРС, насыщения кислородом, максимального потребления кислорода и анаэробного порога, также проводятся пробы с дозированной физической нагрузкой и кардиореспираторный тест [1]. Эхокардиографическое исследование выполняется ежегодно с акцентом на определение кровотока в полых венах, их размеры, наличие фенестрации, систолическую и диастолическую функцию желудочка, состояние клапанного и подклапанного аппарата, а также дуги аорты. Стоит обратить внимание, что оценка систолической и диастолической функции миокарда у пациентов с гемодинамикой Фонтена затруднена, так как не существует нормативов для ЕЖ. При отрицательной динамике период наблюдения может быть сокращен, в зависимости от клинической ситуации [2]. МРТ и КТ сердца проводятся

с акцентом на анатомию ветвей легочной артерии и кровотока, фракцию выброса желудочка, степень клапанной регургитации, размеры дуги аорты и выявление аортопульмональных коллатералей [1, 2]. КТ-ангиографию рекомендуется выполнять по показаниям [2]. Также рекомендуется проводить скрининговую катетеризацию сердца через 10 лет после операции Фонтена всем пациентам с целью оценки системного венозного давления, конечно-диастолического давления в желудочке, насыщения кислородом, и при необходимости хирургических вмешательств (например, стентирование легочной артерии при стенозе) [1].

Примерные сроки проведения исследований представлены в таблице 1. При отрицательной динамике сроки проведения могут быть изменены.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА

Фонтен-ассоциированное заболевание печени (FALD) и его последствия в виде фиброза и цирроза печени все больше вызывают беспокойство клиницистов [2, 8–10]. Развитие FALD преимущественно связано с особенностями кровотока, уникальными для кровообращения Фонтена [11, 12]. Повышение системного венозного давления из-за пассивного легочного кровотока и снижение СВ приводят к хроническому венозному застою, портальной гипертензии, гипоперфузии печени [11, 13]. С прогрессирующим изменением гемодинамики нарастает гипоксия гепатоцитов, что приводит к реактивному фиброгенезу из-за атрофии центрилобулярных гепатоцитов, в некоторых случаях сопровождающемуся активацией воспалительного процесса [3, 14, 15]. Физический стресс усиливает эти явления резким повышением давления в центральных венах до уровня ≥ 25 мм рт. ст., когда человек бодрствует и активен [16].

Начальные изменения печени можно выявить в первые 5 лет после операции, а в 80 % случаев в этот период уже определяется фиброзное замещение гепатоцитов [9, 17]. В случае прогрессирования нарушений гемодинамики фиброз может перейти в цирроз, сопровождающийся повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [18–21]. Согласно данным литературы, у пациентов с гемодинамикой Фонтена в возрасте до 22 лет встречаемость ГЦК составляет около 3–15 % случаев, что значительно превышает среднестатистические показатели среди популяции [22, 23]. Прогноз в случае развития ГЦК остается довольно неблагоприятным, так как более половины больных умирают в течение 2 лет после установления диагноза.

Однако поражение печени у пациентов с нарушением кровообращения Фонтена в течение длительного времени чаще всего протекает вяло или бессимптомно. Клинически можно выявить гепатоспленомегалию, признаки портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен и асцит [24]. Довольно редко декомпенсированный цирроз печени может проявляться более остро — признаками энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен, портальной гастропатии и энтеропатии. Разными авторами было также показано, что наличие варикозно расширенных вен прямо коррелирует со степенью фиброза [10].

С целью динамического контроля развития возможных осложнений со стороны печени проводится оценка таких лабораторных маркеров функции печени, как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), билирубин и холестерин [1]. Важно подчеркнуть, что со временем наблюдается прогрессирующее повышение ГГТ и билирубина. Однако нарастание уровня ГГТ не является маркером поражения печени, оно также отражает степень общей антиоксидантной недостаточности, свидетельствует о повышении оксидативного стресса и может быть признаком общей нестабильности гемодинамики [25, 26]. Следует отметить, что даже на поздних этапах фиброзного замещения гепатоцитов ферменты печени могут оставаться в пределах нормальных значений у большинства пациентов, поэтому не следует ограничиваться только мониторингом лабораторных показателей для выявления и оценки тяжести FALD [3]. Немаловажной является оценка показателей свертывающей системы крови. Так, при печеночной недостаточности повышается протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО) и снижается количество тромбоцитов. Показано, что тромбоцитопения и высокий уровень МНО у детей являются чувствительными маркерами развития портальной гипертензии без асплении/полисплении и коррелируют со степенью портального фиброза [11, 27]. Для определения рисков смертности у пациентов с терминальной стадией заболевания печени и определения приоритетов для трансплантации печени проводят оценку MELD/MELD-XI (без МНО). Необходимо также контролировать уровень α -фетопroteина в крови. Повышение его уровня является предиктором развития ГЦК, особенно при выявлении различными методами визуализации новой или подозрительной структуры в печени. Некоторые центры рекомендуют исследование данного показателя в рамках ежегодного скрининга у больных в позднем подростковом

Таблица 1. Примерные сроки обследования пациентов с гемодинамикой Фонтена

Table 1. Approximate terms of patients examination with Fontan hemodynamics

Система органов	Тип исследования	Частота исследования	Примечание
Сердечно-сосудистая	Физикальный осмотр	каждые 6–12 мес.	Частота может варьироваться в зависимости от клинического состояния
	ЭКГ	каждые 6–12 мес. (не реже 1 раза в год)	
	Трансторакальная ЭхоКГ	ежегодно	
	Суточное мониторирование ЭКГ	каждые 2–3 года (подростки каждые 1–2 года) *	Чаще при нарушениях ритма и проводимости
	Стресс-тест с физической нагрузкой	каждые 2–3 года (подростки каждые 1–3 года)	
	Сывороточный BNP (NT-proBNP) Тропонин I	в детстве 1 раз (подростки каждые 1–2 года)	Анализ крови (в зависимости от клинического статуса, предыдущих уровней, сроков проведения предыдущего анализа)
	MPT сердца	1 раз в 3 года (подростки каждые 2–3 года)	По клиническим показаниям
	КТ-ангиография	по клиническим показаниям	
	Катетеризация сердца и биопсия печени	по клиническим показаниям (10–12 лет после операции)	Каждые 10 лет
Печень	Физикальный осмотр	при каждом обращении	Консультация гепатолога
	АСТ, АЛТ, ГГТ, билирубин, альбумин, протромбиновое время, МНО, тромбоциты, MELD-XI	ежегодно	В зависимости от клинического состояния
	α-фетопроtein	ежегодно	В случае цирроза — каждые 6 месяцев
	Серология HBV, HCV	1 раз	
	УЗИ брюшной полости (УЗИ-доплерография)	не реже 1 раза в 2 года	Исследование морфологии паренхимы печени, селезенки (эхоструктура и эхогенность) Не чувствителен для выявления фиброза
	Биопсия печени	по клиническим показаниям	Только при очаговых поражениях, когда цирроз под вопросом
	Фиброскан (УЗИ-эластография)	не реже 1 раза в 5 лет	
	КТ и MPT (в т. ч. эластография)	по клиническим показаниям	Более подробная информация о структурных изменениях в печени
	ЭГДС	по клиническим показаниям	При подозрении на варикозное расширение вен или кровотечения из них

Лимфатическая система	Профиль белка и сывороточный альбумин	ежегодно	В зависимости от подозрения на ЭПБ (сывороточный альбумин, общий белок, абсолютное количество лимфоцитов)
	Уровень IgG в сыворотке	каждые 1–4 года	
	Фекальный α -1 антитрипсин	каждые 3–4 года у детей в возрасте до 12 лет и каждые 1–3 года у детей старше 12 лет	Диагностические значения: - A1AT > 54 мг/дл; - Клиренс A1AT > 27 мл/сут без диареи; - Клиренс A1AT > 56 мл/сут при диарее
	Измерение сатурации	при каждом клиническом контроле	Рутинный контроль для раннего выявления развития РВ
	Рентгенография грудной клетки	ежегодно	Мониторинг размеров сердца и легочной васкуляризации
	MPT с T-2 взвешиванием, МР-лимфография, бронхоскопия	по клиническим показаниям	Структура лимфатических сосудов грудной клетки и брюшной полости
Почки	Физикальный осмотр, измерение артериального давления	ежегодно	Консультация нефролога
	Биохимический анализ крови		Креатинин, СКФ, мочевины, цистатин-С, Na, Cl, K, Ca, фосфаты)
	Общий анализ мочи	каждые 1–2 года	Протеинурия, микроальбуминурия, соотношение альбумин/креатинин
	Анализ суточной мочи (NGAL, NAG)	ежегодно	Маркеры повреждения тубулоинтерстиция
	УЗИ-доплерография	ежегодно	Повышение индекса резистентности почек > 0,81 указывает на прогрессирующее поражение почек, связанное с СН, и ассоциируется с высокой летальностью
Другие системы	Дополнительные методы и показатели: - Метаболический профиль; - Витамин D; - Са сыворотки; - Аммиак плазмы; - Уровень Hb крови, гематокрит, Fe, факторы свертываемости; - СОЭ; - Гормон роста; - Паратгормон; - DXA- сканирование костей; - Rg точек окостенения; - Расчет ИМТ; - Оценка развития по Таннеру; - MPT головного мозга; - Тестирование на развитие нервной системы и когнитивных способностей	ежегодно	

* — дети (до 12 лет), подростки (12–18 лет)

и взрослом возрасте [1]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени рекомендует проводить определение данного показателя всем пациентам каждые 6 месяцев [28].

В зависимости от степени поражения печени, сопутствующих осложнений и возраста пациента формируется индивидуальная программа динамического контроля [2]. Компьютерная томография (КТ) и МРТ предоставляют дополнительную и точную информацию о морфологии и структуре печени, а также о характере расширения сосудов, особенно при характеристике узловых образований печени и ГЦК [29]. В последние годы все чаще отмечается важность использования у таких больных плановой контрольной биопсии печени, которая является золотым стандартом для оценки фиброза. По мнению одних авторов, ее следует проводить только при выявлении очаговых изменений или при подозрении на цирроз печени [2, 29], по данным же других авторов, проведение скрининговой биопсии печени рекомендовано всем пациентам с гемодинамикой Фонтена в рамках рутинного обследования, вне зависимости от общего состояния больного и клинической картины, совместно с плановой катетеризацией сердца. Особенно подчеркивается важность проведения этого исследования у подростков и взрослых пациентов через 10–12 лет после оперативного лечения по методу Фонтена [13, 20, 30]. Данные систематизированных исследований показывают, что при выполнении контрольной биопсии подросткам, почти в 100 % случаев выявляется клинически «немой» фиброз печени [10]. Таким образом, анализируя литературу, можно отметить, что в среднем к $17 \pm 4,5$ года у всех пациентов отмечается наличие фиброза печени той или иной степени тяжести [20]. Стоит подчеркнуть, что относительно недавно была предложена эффективная методика количественной оценки фиброзной нагрузки печени с использованием техники окрашивания коллагена Sirius red и полуавтоматической количественной оценки. Возможно, в будущем этот подход позволит стандартизировать гистологическую классификацию и более широко применять сравнительный метод [27]. Дополнительным инвазивным методом диагностики при поражении печени является эндоскопия, которая дает возможность оценить варикозное расширение вен пищевода и другие желудочно-кишечные патологии [10].

Всем пациентам с гемодинамикой Фонтена следует рекомендовать общую профилактику заболеваний печени. К таким рекомендациям относится отказ от облигатных гепатотоксинов, таких как алкоголь и наркотические препараты, высокие дозы

ацетаминофена, а также ряда гепатотоксичных лекарств. Данной группе лиц рекомендуется профилактическая вакцинация от гепатита В и А, воздержание от курения и контроль массы тела [11].

БЕЛОК-ТЕРЯЮЩАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

Одним из наиболее тяжелых осложнений у пациентов с гемодинамикой Фонтена является энтеропатия с аномальной потерей сывороточного белка, которая встречается примерно в 5 % случаев и может возникнуть в любой момент после операции Фонтена [31, 32]. Пятилетняя выживаемость после установления диагноза составляет 70–88 % [32, 33].

Причины возникновения данного патологического состояния до сих пор обсуждаются. В настоящее время считается, что патогенез белок-теряющей энтеропатии обусловлен сочетанием нескольких патофизиологических механизмов, приводящих к увеличению продукции лимфы, росту количества аномальных лимфатических каналов, гипертензии в лимфатической системе и, в конечном счете, к диффузии богатой белком лимфы в просвет желудочно-кишечного тракта. К ним относятся повышенное центральное венозное давление (ЦВД), недостаточность лимфатической системы, нарушение мезентериального кровотока [32, 34]. Кроме того, периоды обострения энтеропатии часто наблюдаются после вирусной инфекции, что еще раз подчеркивает важнейшую роль воспаления в патогенезе данного состояния [35, 36]. Также отмечено, что у пациентов с ЭПБ снижен уровень HSPG (протеогликанов гепаран-сульфата) — рецептора, присутствующего в мембране энтероцитов, который обеспечивает энтеральный транспорт белка. Его недостаточность также может привести к потере белка [36]. У некоторых людей присутствуют лимфатические каналы и пути декомпрессии, которые проходят вблизи с просветом кишечника или дыхательными путями, и при наличии повышенного венозного давления и застоя лимфы происходит пропотевание лимфы в эти каналы. Это может объяснить, почему у одних пациентов развивается белок-теряющая энтеропатия, а у других, с аналогичной степенью венозной гипертензии, — нет [2, 32].

Тяжесть и клинические проявления ЭПБ варьируют от легкой и/или транзиторной формы до хронического течения с чередованием фаз ремиссии и обострения [32, 33]. Клинически данное осложнение может проявляться периферическими отеками, вздутием живота (вследствие асцита), плевральным выпотом, скоплением жидкости в перикарде, за-

держкой роста. У части пациентов может присутствовать диарея, однако хроническая диарея наблюдается только в 11–20 % случаев [32, 36]. Также значительно снижается плотность костной ткани вследствие хронической гипокальциемии, что приводит к нарушению линейного роста [37]. Пациенты с ЭПБ имеют повышенный риск развития кожных вирус-опосредованных процессов, таких как бородавки и контагиозный моллюск [38]. При субклиническом течении может не отмечаться видимых отеков, однако наблюдаются нарушения со стороны других систем и органов. В тяжелых случаях могут возникать тромбозы или кровотечения из-за потери факторов свертывания крови [2, 32]

Золотым стандартом диагностики ЭПБ является определение повышенного клиренса α -1 антитрипсина в 24-часовом анализе кала [2, 36, 39]. Учитывая трудности проведения данного исследования, также допустимо основывать диагноз ЭПБ на повышенном уровне α -1 антитрипсина в одном образце кала в совокупности с наличием гипоальбуминемии в сыворотке крови и симптомов отека без другой выявленной причины. Рекомендуется определять уровень общего белка, сывороточного альбумина и фекального А1АТ каждые 3–4 года у детей в возрасте до 12 лет и каждые 1–3 года у детей старше 12 лет [36]. У некоторых пациентов наблюдается субклиническая форма с нормальным уровнем альбумина и общего белка, но с повышенным уровнем А1АТ в анализе кала. Такие лица требуют более частого наблюдения и скрининга на ЭПБ. Диагноз «белок-теряющая энтеропатия» устанавливается при сочетании гипопроотеинемии, гипоальбуминемии и повышенного уровня А1АТ в анализе кала [33, 36].

После подтверждения диагноза следует провести комплексную оценку гемодинамических показателей с помощью методов визуализации: эхокардиографии, МРТ/КТ сердца, МР-лимфографии с T-2 взвешиванием в сочетании с эндоскопией [2, 36, 38].

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ СИСТЕМА

В течение первых лет жизни ребенка с ЕЖ сосуды МКК подвергаются множественным изменениям, которые впоследствии влияют на их рост и функционирование. При хирургической коррекции порока этапное кавопульмональное соединение приводит к снижению и неравномерному распределению легочного кровотока, в результате чего может возникнуть структурная патология в виде стенозов, неравномерного развития ветвей ЛА, гипоплазии сосудистого русла. В дальнейшем

гемодинамика Фонтена создает определенные особенности функционирования МКК, включая в себя снижение объема кровотока, наличие аорто-легочного коллатерального кровотока, эндотелиальную дисфункцию, отсутствие пульсирующего кровотока, а также недостаточное смешивание потоков нижней и верхней полых вен. В сочетании эти факторы способствуют увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что в свою очередь приводит к прогрессированию СН и создает субстрат для развития легочной патологии [2].

Одним из редких, но опасных осложнений со стороны дыхательной системы является пластический бронхит (ПБ) — заболевание, характеризующееся образованием крупных цилиндров в просвете дыхательных путей. По данным литературы, распространенность ПБ составляет < 5 % у пациентов с гемодинамикой Фонтена [1, 2]. Несмотря на то, что пластический бронхит встречается редко, смертность при этом заболевании достигает 50 %. Патогенез пластического бронхита связан с утечкой лимфы, образованием экссудата или транссудата и его отложением в просвете бронхов у лиц с предрасполагающими факторами (например, частые инфекционные респираторные заболевания) [2]. ПБ рассматривается как часть клинического спектра недостаточности со стороны лимфатической системы вследствие хронически повышенного венозного давления [2].

При обследовании пациентов после операции Фонтена необходимо обращать внимание на такие симптомы, как хронический кашель, отхаркивание, свистящее дыхание, неэффективность терапии препаратами из группы бронхолитиков. При подозрении на ПБ рекомендуется проводить рентгенографию грудной клетки, бронхоскопию, а также МР-лимфографию, которая основана на последовательностях, взвешенных по T2. Данный метод дает возможность визуализировать архитектуру сосудов и выявить наличие патологических сосудов в грудной клетке [2, 3].

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Почечная дисфункция у молодых пациентов с гемодинамикой Фонтена выявляется в 10 % случаев и увеличивается по мере взросления [2, 3]. Снижение СВ и повышение ЦВД после операции Фонтена уменьшают скорость клубочковой фильтрации и увеличивают давление клубочковой фильтрации, вызывая таким образом повреждение самих клубочков. Повторные хирургические вмешательства, хроническая гипоксия, воздействие нефротоксичных препаратов и йодсодержащих

контрастных веществ способствуют дальнейшему нарушению функции почек, в связи с чем необходимы динамическое наблюдение и оценка почечной функции [3].

С периодичностью один раз в год для оценки функции почек рекомендуется контролировать уровень белка в моче, так как протеинурия и микроальбуминурия являются важными показателями почечной дисфункции. Рекомендуется анализ суточной мочи с определением маркеров повреждения тубулоинтерстиция — NGAL, NAG. Также проводится лабораторный контроль биохимического анализа крови с оценкой мочевины, креатинина, электролитов, определением скорости клубочковой фильтрации. По данным литературы, определение СКФ на основе цистатина С дает более точную оценку функции почек по сравнению с креатинином [40]. Из инструментальных методов исследования почечной функции широко применяется УЗИ, особое внимание рекомендуется уделять определению индекса резистентности почек. Повышение этого показателя $> 0,81$ указывает на прогрессирующее поражение почек, связанное с СН, и ассоциируется с высокой летальностью [3].

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА

Высокая распространенность неврологических, когнитивных, нейропсихических и поведенческих нарушений представляет важную проблему у подростков с гемодинамикой Фонтена [41]. Негативное влияние, способствующее возникновению отдаленных проблем в психомоторном и нейрокогнитивном развитии у пациентов с ЕЖ, помимо объективных обстоятельств (внутриутробное нарушение церебральной гемодинамики, хроническая гипоксия в постнатальном периоде), также оказывают индивидуальные факторы (генетические особенности, низкий вес при рождении, недоношенность, низкий социально-экономический статус семьи) и медицинские причины (большое количество хирургических вмешательств, развитие макро- и микроэмболий, длительное пребывание в стационаре и общая заболеваемость) [33].

Исследования головного мозга с помощью МРТ показывают отклонения от нормы у большинства пациентов с преобладанием очаговых/мультифокальных аномалий [41, 42]. Процент больных с ЕЖ с повреждением головного мозга, включая неострые ишемические изменения, незаметно протекающие инсульты, острое или хроническое

внутричерепное кровоизлияние, генерализованные атрофии, перивентрикулярную лейкомалацию, венрикуломегалию, увеличивается по ходу выполнения этапов хирургической коррекции унивентрикулярной схемы кровообращения [43]. Также у этой когорты пациентов по данным МРТ описано значимое диффузное уменьшение объемов кортикального и подкоркового серого вещества, толщины коры мозга. Подобные изменения были зарегистрированы в лобной, височной, теменной и затылочных долях [44]. Наконец, анализ микроструктуры белого вещества показал широко распространенное повреждение белого вещества с вовлечением основных волокнистых трактов, участвующих в когнитивных функциях, что напрямую связано с более низким IQ и более низкой скоростью когнитивной обработки данных [45]. У таких пациентов зачастую выявляются сложности с чтением, счетом, зрительно-пространственными навыками, рабочей памятью [42, 46]. У трети подростков после оперативной коррекции наблюдаются неспособность к обучению, проблемы с социальным познанием и исполнительным функционированием, а в 65 % случаев отмечается высокий процент пожизненных психиатрических диагнозов, таких как депрессия с легкими или умеренными проявлениями, тревога и дефицит внимания/синдром гиперактивности [47, 48]. Эти пациенты имеют худшие результаты в тестах, оценивающих их способность интерпретировать эмоции других людей и собственные эмоции, социальные ситуации и взаимоотношения. Кроме того, они демонстрируют больше аутистического поведения, чем референтная популяция [42].

Распознавание и коррекция нейропсихологических и поведенческих нарушений имеют крайне важное значение для обучения больных, формирования приверженности к лечению, облегчения перехода от педиатрического здравоохранения к взрослой системе, завершения высшего образования и дальнейшего трудоустройства. Необходим комплексный психолого-педагогический подход к пациентам и их семьям. Важно проводить диагностическое тестирование с использованием различных анкет и шкал в рамках психологических сеансов, периодическое обследование, скрининг и инструментальную диагностику ЦНС ребенка [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в области хирургического лечения детей с ЕЖС, а также совершенствования вариантов их наблюдения в послеоперационном периоде, уровень смертности

в данной когорте пациентов, к сожалению, все еще остается высоким.

По мере взросления больных с гемодинамикой Фонтена наблюдается прогрессирование и увеличение количества осложнений и, следовательно, для таких лиц необходима выработка оптимальной стратегии наблюдения, нацеленной на раннее выявление и предотвращение поражения органов-мишеней.

В обзоре обобщены современные данные о наиболее частых осложнениях как со стороны CCC, так и других органов и систем, а также методах их диагностики, кратности наблюдения, необходимости мультидисциплинарного и комплексного подхода в ведении пациентов с гемодинамикой Фонтена.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rychik J, Goldberg DJ, Rand E, et al. A Path FORWARD: Development of a Comprehensive Multidisciplinary Clinic to Create Health and Wellness for the Child and Adolescent with a Fontan Circulation. *Pediatr Cardiol* 43, 1175–1192 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02930-z>
2. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Evaluation and Management of the Child and Adult with Fontan Circulation: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6): e234–e284. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000696. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31256636.
3. Martino D, Rizzardi C, Vigezzi S, et al. Long-term management of Fontan patients: The importance of a multidisciplinary approach. *Front Pediatr*. 2022 Aug 25; 10:886208. DOI: 10.3389/fped.2022.886208. PMID: 36090574; PMCID: PMC9452819.
4. de Lange C. Imaging of complications following Fontan circulation in children — diagnosis and surveillance. *Pediatr Radiol*. 2020 Sep; 50(10):1333–1348. DOI: 10.1007/s00247-020-04682-5. Epub 2020 May 28. Erratum in: *Pediatr Radiol*. 2020 Aug 20; PMID: 32468285; PMCID: PMC7445207.
5. King G, Ayer J, Celermajer D, et al. Atrioventricular valve failure in Fontan palliation. *J Am Coll Cardiol*. (2019) 73:810–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.025.
6. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation*. 2014;130 (suppl 1): S32–S38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007764.
7. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2010; 31:3073–3083. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq356.
8. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. (2005) 129:1348–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.005.
9. Agnoletti G, Ferraro G, Bordese R, et al. Fontan circulation causes early, severe liver damage. Should we offer patients a tailored strategy? *Int J Cardiol*. (2016) 209:60–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.041.
10. Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations. *Circulation*. 2020 Aug 11;142(6):591–604. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045597. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32776846; PMCID: PMC7422927.
11. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol*. 2019;74:223–232.
12. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver disease in patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol*. 2016;117:456–460. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.014.
13. Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al. The Precarious State of the Liver After a Fontan Operation: Summary of a Multidisciplinary Symposium. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33:1001–1012.
14. Arcidi JM Jr, Moore GW, Hutchins GM. Hepatic morphology in cardiac dysfunction: a clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol*. 1981;104:159–166.
15. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al. Fontan-associated liver disease: proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol* 70:3173–3194.
16. Navaratnam D, Fitzsimmons S, Grocott M, et al. Exercise-induced systemic venous hypertension in the Fontan circulation. *Am J Cardiol*. 2016; 117:1667–1671. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.042.
17. Trusty PM, Wei Z, Rychik J, et al. Impact of hemodynamics and fluid energetics on liver fibrosis after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 156:267–275.
18. DiPaola FW, Schumacher KR, Goldberg CS, et al. Effect of Fontan operation on liver stiffness in

children with single ventricle physiology. *Eur Radiol.* (2017) 27:2434–42. DOI: 10.1007/s00330-016-4614-x.

19. Nii M, Inuzuka R, Inai K, et al. Incidence and expected probability of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma after Fontan operation. *Circulation* 144 (2021): 2043–2045.

20. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. Hepatic fibrosis is universal following Fontan operation, and severity is associated with time from surgery: a liver biopsy and hemodynamic study. *J Am Heart Assoc.* (2017). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004809>.

21. Munsterman ID, Duijnhouwer AL, Kendall TJ, et al. The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: Results from a prospective multimodality screening cohort. *Eur Heart J.* 2019; 40:1057–1068.

22. Sagawa T, Kogiso T, Kodama K, et al. Characteristics of Liver Tumor Arising from Fontan Associated Liver Disease. *Hepatology.* 2018; 68:901.

23. Hoteit MA, Awh K, Serper M, et al. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients with a History of Fontan Repair of Congenital Heart Disease: A Single Center Experience. *Hepatology.* 2018; 68:1463.

24. Velpula M, Sheron N, Guha N, et al. Direct measurement of porto-systemic gradient in a failing Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6:175–178. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2010.00451.x.

25. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med.* 2016; 4:481. DOI: 10.21037/atm.2016.12.27.

26. Martinez-Quintana E, Pardo-Maiza J, Deniz-Alvarado B, et al. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular events in patients with congenital heart disease. *Eur J Clin Invest* (2021). <https://doi.org/10.1111/eci.13720>.

27. Surrey LF, Russo P, Rychik J, et al. Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation. *Hum Pathol.* 2016; 57:106–115.

28. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68:723–750.

29. Lewis MJ, Hecht E, Ginns J, et al. Serial cardiac MRIs in adult Fontan patients detect progressive hepatic enlargement and congestion. *Congenit Heart Dis.* 2017; 12:153–158. DOI: 10.1111/chd.12422.

30. Patel ND, Sullivan PM, Sabati A, et al. Routine Surveillance Catheterization is Useful in Guiding Management of Stable Fontan Patients. *Pediatr Cardiol.* 2020 Mar;41(3):624–631. DOI: 10.1007/s00246-020-02293-3. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31980851.

31. Atz AM, Zak V, Mahony L, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Longitudinal outcomes of patients with single ventricle after the Fontan procedure.

J Am Coll Cardiol. 2017; 69:2735–2744. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.582.

32. Tarek Alsaied, Adam M. Lubert, David J, et al. Protein losing enteropathy after the Fontan operation. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*, Volume 7, 2022, 100338, ISSN 2666-6685, <https://doi.org/10.1016/j.ijcchd.2022.100338>.

33. Barracano R, Merola A, Fusco F, et al. Protein-losing enteropathy in Fontan circulation: Pathophysiology, outcome and treatment options of a complex condition, *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*, Volume 7, 2022, 100322, ISSN 2666-6685, <https://doi.org/10.1016/j.ijcchd.2022.100322>.

34. Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, et al. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:2929–2937. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.023.

35. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:695–700. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.048.

36. Bode L, Freeze HH. Applied glycoproteomics: approaches to study genetic-environmental collisions causing protein-losing enteropathy. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1760:547–559. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.11.004.

37. Goldberg DJ, Dodds K, Avitabile CM, et al. Children with protein-losing enteropathy after the Fontan operation are at risk for abnormal bone mineral density. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33:1264–1268. DOI: 10.1007/s00246-012-0290-z.

38. Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ, et al. Immune abnormalities in Fontan proteinlosing enteropathy: a case-control study. *J Pediatr.* 2015; 167:331–337. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.061.

39. Martino D, Rizzardi C, Vigezzi S, et al. Long-term management of Fontan patients: The importance of a multidisciplinary approach. *Front Pediatr.* 2022 Aug 25; 10:886208. DOI: 10.3389/fped.2022.886208. PMID: 36090574; PMCID: PMC9452819.

40. Kirelik D, Fisher M, DiMaria M, et al. Comparison of creatinine and cystatin C for estimation of glomerular filtration rate in pediatric patients after Fontan operation. *Congenit Heart Dis.* (2019) 14:760–4. DOI: 10.1111/chd.12776.

41. Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, et al. Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr.* 2000; 137:646–652. DOI: 10.1067/mpd.2000.108952.

42. Bellinger DC, Watson CG, Rivkin MJ, et al. Neuropsychological status and structural brain imaging

in adolescents with single ventricle who underwent the Fontan procedure. *J Am Heart Association*. 2015;4:e002302. DOI: 10.1161/JAHA.115.002302.

43. DeMaso DR, Calderon J, Taylor GA, et al. Psychiatric disorders in adolescents with single ventricle congenital heart disease. *Pediatrics*. 2017;139:e20162241. DOI: 10.1542/peds.2016-2241.

44. Watson CG, Stopp C, Wypij D, et al. Reduced cortical volume and thickness and their relationship to medical and operative features in post-Fontan children and adolescents. *Pediatr Res*. 2017; 81:881–890. DOI: 10.1038/pr.2017.30.

45. Gaynor JW, Bridges ND, Cohen MI, et al. Predictors of outcome after the Fontan operation: is hypoplastic left heart syndrome still a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123:237–245.

46. Bean Jaworski JL, White MT, DeMaso DR, et al. Visuospatial processing in adolescents with critical congenital heart disease: organization, integration, and implications for academic achievement. *Child Neuropsychol*. 2018; 24:451–468. DOI: 10.1080/09297049.2017.1283396.

47. Calderon J, Bellinger DC. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiol Young*. 2015; 25:1238–1246. DOI: 10.1017/S1047951115001134.

48. Cassidy AR, White MT, DeMaso DR, et al. Executive function in children and adolescents with critical cyanotic congenital heart disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015; 21:34–49. DOI: 10.1017/S1355617714001027.

Информация об авторах:

Характерова Евгения Викторовна, лаборант-исследователь НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванилова Алина Андреевна, лаборант-исследователь НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», клинический ординатор по специальности «детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кульпина Анастасия Ярославовна, лаборант-исследователь НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, врач-кардиолог высшей категории Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kharkterova Evgenia V., laboratory researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Ivanilova Alina A., laboratory researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, resident of “children cardiology” of the Almazov National Medical Research Centre;

Fetisova Svetlana G., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Kulpina Anastasia Ya., laboratory researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Kofeynikova Olga A., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tat'yana L., head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, cardiologist, Children's medical and rehabilitation complex Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.